



淺談臍帶血移植

◎林口長庚兒童血液腫瘤科主任 江東和

隨著造血幹細胞移植術的日趨成熟，利用造血幹細胞移植術治療一些血液疾病、血液惡性疾病、其他惡性腫瘤及非惡性疾病之個案亦逐年增加。但嚴重的移植物抗宿主效應（Graft-versus-host disease 俗稱排異反應）會攻擊患者的皮膚、肝臟和胃腸道，重則導致患者死亡。因此，異體造血幹細胞移植的應用目前受限於一些重要的阻礙，包括缺少適合的捐贈者、非親屬幹細胞捐贈者配對搜尋時間的延遲、因嚴重的排異反應導致伺機性感染或與移植有關的死亡率增加。此時，非親屬臍帶血移植便成為另一項新的選擇，可以提供具有許多優點的造血幹細胞來源。

接受臍帶血移植患者其發生急性排異反應機率較低，但是與接受骨髓或周邊血液幹細胞移植受贈者相較，其造血功能恢復的速度可能會較慢。為了臍帶血移植造成造血功能恢復延遲的情形，醫學界已著手研究一些改善方法，例如臍帶幹細胞體外增殖技術、雙臍帶血移植以及減少移植前殲滅療法的強度。

體外增殖

臍帶血移植已廣泛的運用於患童與

成人患者，臍帶血中總核細胞（Total nucleated cells）的輸入劑量，取決細胞移植及存活的速度。成人臍帶血移植受限於每次移植物中僅含少量的造血幹細胞，而致容易產生移植體流失與感染的合併症。使用標準的收集技術，單位臍帶血中總核細胞平均含量為 10×10^8 ，而這些單位中只有 25% 可使體重 50~70 公斤的臍帶血移植病人達到 2×10^7 / 公斤的細胞數量。除了臍帶血幹細胞和人類白血球抗原（human leukocyte antigen）配對的特質之外，移植中細胞含量低也是移植失敗與延遲造血的原因之一。

為了改善臍帶血移植後延遲造血恢復的情形，實驗室研究使用一些方法來增加核細胞和 CD34 細胞劑量，包括體外擴增臍帶血造血細胞和高細胞數目的臍帶血移植。然而臍帶血造血幹細胞之體外增殖可能會促進細胞凋亡、影響造血幹細胞歸巢（homing）以及啟動細胞週期的進行，導致幹細胞植入失敗。

雙臍帶血移植

每單位臍帶血所含的細胞數目，常常不及採集骨髓或周邊血液幹細胞的十分之一。延遲植入（超過移植後 28 天者

）及免疫重建缺損與所輸注的臍帶血幹細胞數目低有關，雙臍帶血移植可以解決此困境。有研究顯示，雙臍帶血移植的結果最後還是只有其中一單位的臍帶血贏得勝利。這些研究結果可能在了解造血幹細胞利基的特質，及其調整可能會影響移植結果方面，具有重要的科學意義。

我們曾分析本院前 20 位接受非親屬雙臍帶血移植的病童，其臍帶血冷凍前與解凍後的嵌合模式。研究中選擇的臍帶血與受贈者之間為 HLA 配型 6 個位點中僅有 1 或 2 個不相合，冷凍前 CD34 細胞總數量至少為 3.7×10^5 每公斤體重。冷凍前選擇 CD34 細胞總數量較高的臍帶血先行輸注，我們病人其髓細胞植入的中位數時間為 18 天。移植後 42 天內髓細胞植入的病童中，63% 兩袋臍帶血細胞均可監測到，另外 37% 個案 4 位病童僅剩一個捐贈者細胞。移植 100 天後則 80% 個案可以測到單一捐贈者。有趣的是，冷凍前有核細胞數及 CD34 細胞總數量較高的臍帶血先輸注的組別有 67% 最後成為最終留下來的幹細胞群。

臍帶血的生物特質

和成人骨髓移植相較，臍帶血幹細胞擁有獨特的同種異體反應，其詳細的機轉並不清楚。在臍帶血單位中 8×10^6 / 公斤之 CD3+ 細胞劑量中位數，與去除 T 細胞之後的骨髓移植類似，特別是在與 HLA 不完全相符的情況下，這樣的 T 細胞劑量足以降低移植物抗宿主疾病的嚴重度。臍帶血淋巴細胞因具有 T 細胞分化與成熟不完整的特質，較少發生排異反應。由於臍帶血免疫系統的原始性，從而可以進行 HLA 1~3 個位點不合的同胞間及非親屬間的移植，使更多的患者及時得到臍帶血幹細胞移植。

臍帶血移植特質、植入與結果

法國醫師 Gluckman 發現非親屬臍帶血移植可接受部分 HLA 不相符時，急性排異反應卻不會有較高之發生率（表一）。正如我們所知，移植物的特質是要使受移植者，快速的接受常見同體異種的捐贈物植入，包括：細胞劑量和人類白血球抗原配對。計算核細胞的細胞劑量是最重要的因素，而同時增加細胞劑量可部分克服目前 HLA 不符的狀況。臍帶血中 CD34 的量化，並無法持續預測捐贈者造血細胞植入的時間。輸注臍帶血移植物中 CD34 含量和造血細胞植入時間的交互作用，可能會受到臍帶血移植物冷凍前，解凍後臍帶血造血幹細胞中 CD34 表面抗原決定位濃度而混淆。因此，臍帶血幹細胞移植也有一些潛在的危機。可使用於植入的細胞劑量可能不夠，特別是在年齡較大的小兒科患者和成人。如果移植失敗的話，也不太可能再取得該捐贈者的白血球做再次輸注。

整體存活率和無病症存活率

幾乎所有的研究都顯示：臍帶血細胞劑量和受贈者之存活率有很明顯的相關。受贈者與臍帶血捐贈者 HLA 的配對差異性與存活率之間的相關性則還有很大的爭議，可能因移植人數目前還不夠多及研究中受贈者的年齡因素所影響。Locatelli 等人提出有關全歐洲登記之小兒科急性白血病臍帶血移植的報告，根據多變量分析方法研究結論指出：HLA 的不吻合配對並不會影響存活率。Gluckman 提出歐洲的數據則指出成人之非親屬臍帶血幹細胞移植相關死亡率（180 天內死亡率為 56%）高於兒童病人（180 天內死亡率為 32%）。這些可能影響移植結果和臍帶血受贈者無病症



存活率的因素包括：有核細胞數與CD34 細胞劑量、HLA 配對相符程度、病人的年齡和體重。

結論

臍帶血幹細胞具有增殖與自我更新的能力，而迄今的臨床經驗證實，臍帶血可以代替骨髓和周邊血液作為幹細胞之來源。目前的數據顯示有核細胞數及CD34 細胞劑量應該是臍帶血移植捐贈

者選擇的主要標準。因此，即使在配對不完全吻合的臍帶血移植，其產生的排異反應仍較骨髓或周邊血液移植溫和。不過，足夠的臍帶血存量方得以便於有更合適的 HLA 配對，以求更長期的存活率。目前我們尚需要累積更多的資料以便於了解在不同狀況下所需植入合適之臍帶血量，以及如何選擇雙臍帶血移植以增加髓細胞之植入機率，才可進一步提高臍帶血移植的實用性。💎

表一 臍帶血的優缺點

優點	缺點
人類白血球抗原的配對限制較少	大部分成人可能因幹細胞數不足而導致移植失敗率增加
需要時可以馬上解凍使用	髓細胞植入期時間可能較晚
急性排異反應之風險性較低	無法產生強大的移植抗白血病效應
尚未受到藥物或病菌等污染	不容易取得捐贈者之淋巴球作輸注
對捐贈者無傷害	無法確定長期移植之耐久性
幹細胞分化產生新細胞的能力較強	與 EB 病毒相關之移植後淋巴增生性疾病

肝性腦病變

◎基隆長庚胃腸科主治醫師 陳立偉

肝臟是負責代謝解毒的重要器官，如果發生急性或慢性的肝功能損害、衰竭，常會引起代謝毒物例如阿莫尼亞（氨）的堆積，稱為肝性腦病變（Hepatic encephalopathy）。從輕微的躁動、失眠，至深度的昏迷，都可能發生。治療的原則首在排除或治療誘發因子，常見急性肝衰竭引起肝性腦病變的原因，如病毒性肝炎、酒精性肝炎、藥物性肝炎。慢性肝衰竭引起肝性腦病變常見在已經發生肝硬化的病人，因為腸胃道出血、便秘、感染、不當服用安眠藥或鎮靜劑，低血鉀、代謝性鹼中毒等。

另外必須注意的是，有些輕度的肝性腦病變病人，在外觀上並無異常，仍可交談、行動，但對緊急事件的反應緩慢，建議不要從事像開車這類的工作，以免危險產生。💎